



(11) Numéro de publication:

0 133 098
A1

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt: 84401479.5

(51) Int. Cl.⁴: C 07 K 7/00

(22) Date de dépôt: 12.07.84

(30) Priorité: 13.07.83 FR 8311706

(43) Date de publication de la demande:
13.02.85 Bulletin 85/7(84) Etats contractants désignés:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE(71) Demandeur: RHONE-POULENC SANTE
Les Miroirs 18 Avenue d'Alsace
F-92400 Courbevoie Cedex(FR)(72) Inventeur: Corbet, Jean-Pierre
"Les Marronniers" Résidence "Charrière Blanche"
F-69140 Ecully(FR)(72) Inventeur: Cotrel, Claude
17A avenue du Docteur Arnold Netter
F-75012 Paris(FR)(72) Inventeur: Farge, Daniel
30 rue des Pins Sylvestres
F-94320 Thiais(FR)(72) Inventeur: Paris, Jean-Marc
8 rue des Acacias
F-77360 Valres sur Marne(FR)(74) Mandataire: Gaumont, Robert et al.
RHONE-POULENC RECHERCHES Service Brevets
Pharma 25, Quai Paul Doumer
F-92408 Courbevoie Cedex(FR)

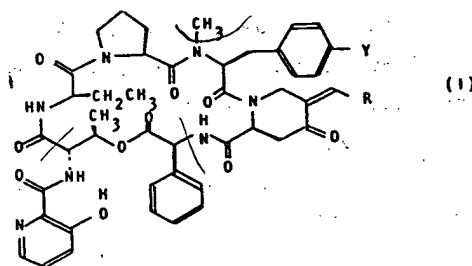
(54) Nouveaux dérivés de synergistines et leur préparation.

(57) Nouveaux dérivés de synergistines de formule (I) dans laquelle Y = H ou N(CH₃)₃ et R représente

a) soit H ou OH

b) soit un radical de formule NR₁R₂ dans laquelle R₁ et R₂ = H, phényle, pyridyle (éventuellement substitués par dialcylamino (1 à 4 C) ou alcoyle (1 à 10 C) [éventuellement substitué par OH, SH, COOH, anilino, alcylamino ou dialcylamino dont au moins l'une des parties alcoyle est substituée par OH, SH, COOH ou anilino] ou alcényle (3 ou 4 C), alcynyle (3 ou 4 C) ou bien R₁ et R₂ forment ensemble un hétérocycle contenant éventuellement un autre hétéroatome tel que O, S ou N (éventuellement substitué par alcoyle)c) soit un atome d'halogène, un radical triméthylsilyloxy, dialcylphosphoryloxy ou un radical -OSO₂R₃ ou -OCOR₄, R₃ étant alcoyle, trifluorométhyle, trichlorométhyle, phényle éventuellement substitué et R₄ étant défini comme R₃ ou un radical acylalcoyle, alcoycarbonylalcoyle ou alcoyloxy, ainsi que leurs sels et leur préparation.

Ces produits sont utiles comme intermédiaires de synthèse.

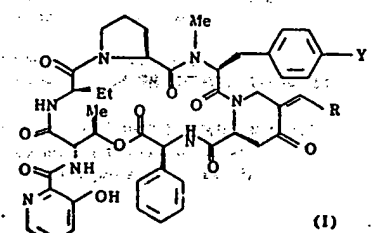


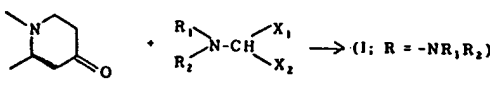
EP 0 133 098 A1

DERIVATION DE BREVET EUROPEEN

Numéro de dépôt: 85-039663

Date de dépôt: 12.07.85

<p>85-039663/07 B02 RHONE-POULENC SANTE 13.07.83-FR-011706 (13.02.85) C07k-07 New 5-delta-methylene subst. synergistin derivs. - useful as intermediates for antibacterials</p>	<p>RHON 13.07.83 *EP -133-098-A B(2-P1, 2-S) 2 090</p>
<p>C85-017097 D/S: AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE. Synergistin derivs. of formula (I), their addn. salts with acids and N-bases, metal salts and (where appropriate) their isomers or mixts. are new:</p>  <p>(I)</p>	<p>Y = H or Me₂N; R = (a) H or OH; (b) NR₁R₂ or (c) halo, trimethylsilyloxy, dialkylphosphoryloxy, -OSO₂R₁ or -OCOR₄; R₁ and R₂ = H, phenyl or pyridyl (opt. substd. by di(1-4C)-alkylamino), 1-10C alkyl (opt. substd. by OH, SH, COOH, pyridyl, anilino, alkylamino or dialkylamino (with at least one alkyl substd. by OH, SH, COOH or anilino)), 3-4C alkenyl or alkynyl; or R₁ and R₂ together complete a 5- or 6-membered heterocycle opt. contg. another O, S or N (opt. alkyl substd.) atom; R₃ = alkyl, CF₃, CCl₃ or phenyl (opt. substd. by halo, alkyl or NO₂); R₄ = as R₃ or also alkylcarbonylmethyl, 2-(alkylcarbonyl)-ethyl, alkoxy carbonylmethyl, 2-(alkoxy carbonyl)ethyl or alkoxy; all alkyl contain 1-4C. MORE SPECIFICALLY R = H, OH or NR₁R₂; R₁' and R₂' = H, phenyl (opt. substd. by dialkylamino). EP-133098-A*</p>

<p>alkyl (opt. substd. by OH, SH, COOH, pyridyl, anilino, alkylamino or dialkylamino, with alkyl substd. by OH) or 3-4C alkynyl.</p> <p>USE (I) are intermediates in the synthesis of water-soluble antibacterial synergistin derivs. (which are claimed in EP-133097).</p> <p>PREPARATION</p>  <p>R₁ and R₂ = 1-4C alkyl or together complete a heterocycle; X₁ and X₂ = alkoxy or subst. amino as defined above for NR₁R₂.</p> <p>Reaction is pref. at around 20°C, esp. using tert. butoxy bis(dimethylamino)methane (II) as reactant.</p> <p>The prod. can be reacted</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) with an alkali borohydride in the presence of a strong organic acid to give (I; R = H); (2) with another amine to exchange the NR₁R₂ gp.; (3) hydrolysed to give R = OH which is then reacted 	<p>with halogenating agent, R'-halo. (R' = trimethylsilyloxy, dialkylphosphoryloxy, OSO₂R₁ or OCOR₄).</p> <p>EXAMPLE</p> <p>A soln. of 46g. pristinamycin I_A in 460 cc. 1,2-dichloroethane was treated with 230 cc. (II) and the mixt. stirred for 18 hr. at 20°C. It was then diluted with 1 l. dichloromethane, washed 3 times with 0.4% aq. NH₄Cl, dried and concd.</p> <p>The residue was triturated with 600cc. water, filtered and the filtrate concd. to dryness to give 41g. crude 5'-dimethylaminomethylene pristinamycin I_A. A 23.5g. sample of this was chromatographed to give 12g. pure material of m.pt. about 195°C. (76pp1251HDDwgNo0/0).</p> <p>(F) ISR: US4355112 5.Jnl. Ref.</p> <p>EP-133098-A</p>
--	---